

## University of Groningen

### The Dysregulated Brain

Haarman, Bartholomeus Cornelius Maria

**IMPORTANT NOTE: You are advised to consult the publisher's version (publisher's PDF) if you wish to cite from it. Please check the document version below.**

*Document Version*

Publisher's PDF, also known as Version of record

*Publication date:*

2017

[Link to publication in University of Groningen/UMCG research database](#)

*Citation for published version (APA):*

Haarman, B. C. M. (2017). *The Dysregulated Brain: A psychoimmunological approach to bipolar disorder*. [Thesis fully internal (DIV), University of Groningen]. University of Groningen.

**Copyright**

Other than for strictly personal use, it is not permitted to download or to forward/distribute the text or part of it without the consent of the author(s) and/or copyright holder(s), unless the work is under an open content license (like Creative Commons).

The publication may also be distributed here under the terms of Article 25fa of the Dutch Copyright Act, indicated by the "Taverne" license. More information can be found on the University of Groningen website: <https://www.rug.nl/library/open-access/self-archiving-pure/taverne-amendment>.

**Take-down policy**

If you believe that this document breaches copyright please contact us providing details, and we will remove access to the work immediately and investigate your claim.

*Downloaded from the University of Groningen/UMCG research database (Pure): <http://www.rug.nl/research/portal>. For technical reasons the number of authors shown on this cover page is limited to 10 maximum.*

# Dutch summary / Nederlandstalige samenvatting

# Achtergrond

*“Toen ik vijftien jaar oud was, schreef ik in mijn dagboek dat ik liever dood was. Ik vond er helemaal niets aan. Ik wilde er een einde aan maken. Echter, er waren ook momenten dat het leven mij toelachte: ik was zeer energiek en alles was een groot feest. Dit eindigde vaak weer met verdriet, huilbuien en somberheid. Ik werd door mijn familie ‘hysterisch’ en ‘een aansteller’ genoemd. Ik was heel eenzaam. Zo gingen de jaren voorbij en ik wist niet wat er was en begon zeer aan mijzelf te twifelen. Vaak werd aan de depressie een fysieke oorzaak gegeven. Het was vallen en weer opstaan, het waren bergen met hele diepe dalen.*

*Uiteindelijk ben ik op eigen initiatief weer naar de huisarts gegaan. Toen begon een moeilijk traject waarin de diagnose van een bipolaire stoornis pas na lange tijd gesteld werd. Ik was toen vijftig jaar oud en had meer dan dertig jaar met deze stoornis geleefd, zonder therapie. Het was verdrietig, eenzaam, slecht voor de fysieke gezondheid en ook mijn sociale leven leed eronder. Ik kon na zesendertig jaar als verpleegkundig specialist helaas mijn werk niet meer doen. Er is veel onbegrip, stigmatisering en onwetendheid over de bipolaire stoornis.*

*Nu, acht jaar later, gaat het soms goed, maar er zijn ook periodes met veel suicidaliteit. Ook was er veel strijd met de naaste omgeving, eenzaamheid vanwege het onbegrip en natuurlijk acceptatie van de bipolaire stoornis en wat de gevolgen en bijwerkingen van medicatie met zich mee kunnen brengen. Het bezoeken aan gelegenheden met veel mensen, veel lawaai, zware druk en emotionele gebeurtenissen – maar ook aangename gebeurtenissen – kunnen leiden tot een hernieuwde manie of depressie of deze verergeren. Ik heb jarenlang veel medicatie gebruikt, met wisselend resultaat of geen resultaat. Ook heeft jarenlange psychotherapie bijgedragen aan een verbetering van mijn kwaliteit van leven. Uiteindelijk hebben ECT's (electroconvulsie therapie) een geweldig succes opgeleverd en leid ik weer een volledig bestaan, rekening houdend met triggers en de mogelijkheid van recidief.”*

**– Riekje Venema, 58 jaar**

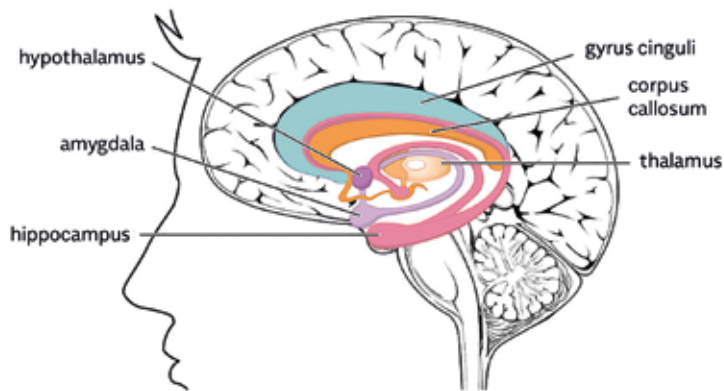
Naaststaand citaat beschrijft de impact die een bipolaire (ofwel manisch-depressieve) stoornis kan hebben op het leven van patiënten, de worsteling om er toch het beste van te maken en de blijvende kwetsbaarheid. Een bipolaire stoornis manifesteert zich door stemmingsklachten, waarbij patiënten episodes hebben waarin hun stemming ernstig verhoogd is (manie) of verlaagd (depressie). Daarnaast hebben ze moeite om hun dagelijkse taken uit te voeren, waarbij ze vaak ook in meer of mindere mate problemen ervaren met het geheugen en het vermogen om na te denken (cognitie). Er bestaan twee vormen van de bipolaire stoornis: de bipolaire I-variant, waarbij vooral manische periodes optreden en de bipolaire II-stoornis, waarbij sprake is van hypomane episodes. Het verschil tussen manie en hypomanie is als volgt: manische episodes beperken patiënten ook om te functioneren in hun werk, relatie of sociale leven en kunnen aanleiding geven tot een klinische opname, terwijl mensen bij hypomane episodes deze functionele beperkingen niet hebben en ook niet hoeven worden opgenomen. De bipolaire stoornis komt relatief vaak voor, bij ongeveer 2% van de algemene bevolking. Deze heeft impact op iemands persoonlijke leven en vormt bovendien een aanzienlijke maatschappelijke last.

De periode tussen het moment waarop de eerste klachten optreden en waarop de diagnose gesteld wordt, duurt relatief lang: gemiddeld ongeveer zes jaar. Dit komt vooral doordat de ziekte vaak begint met een depressieve episode en de karakteristieke (hypo)manische klachten pas later optreden. De start met de juiste behandeling kan vertraging oplopen, omdat de behandeling van een bipolaire stoornis verschilt met die van een 'gewone' depressieve stoornis (*major depressive disorder*; MDD). Om sneller een diagnose te kunnen stellen en om nieuwe behandelmethoden te vinden, is een volledig begrip van de pathofysiologie (oorzaak/ontstaanswijze) van deze stoornis essentieel. Door de jaren heen zijn daartoe verschillende theoretische modellen ontwikkeld. Het oudste nog gangbare model is de monoaminetheorie, maar dankzij andere (nieuwe) onderzoeken zijn er in de laatste jaren een aantal nieuwe theorieën bijgekomen.

Monoamine neurotransmitters zijn neurotransmitters die dezelfde groep aminozuren bevatten, zoals serotonine, noradrenaline en dopamine. De monoaminetheorie gaat ervan uit dat bij ernstige psychiatrische aandoeningen de activiteit van deze neurotransmitters in de verbindingpunten tussen zenuwen (synapsen) verstoord is. Met de geneesmiddelen die toegepast worden bij psychiatrische stoornissen (antidepressiva of antipsychotica), wordt geprobeerd om de activiteit van deze stoffen te beïnvloeden.

**FIGUUR 1**

**Het limbisch systeem**



Onderdelen van het limbisch systeem in het brein.

(Bron: aanpassing van originele tekening van OpenStax College op de Anatomy & Physiology, Connexions Website <http://cnx.org/content/col11496/1.6/> onder de Creative Commons Attribution 3.0 Generic licentie (CC BY 3.0))

Uit onderzoek is gebleken dat het zogenaamde limbisch systeem, dat bestaat uit een aantal gebieden in het brein die verantwoordelijk zijn voor emotionele beleving, actiever is bij patiënten met een stemmingsstoornis (figuur 1). Volgens de cortico-limbische theorie vertoont de prefrontale hersenschors (cortex) hierbij ook een verminderde activiteit; dit is een gebied in het brein dat planning en sociaal gedrag regelt en dat impulsief gedrag afremt. Deze theorie heeft deels overlap met bevindingen dat verschillende neurologische netwerken die emotieverwerking regelen, bij psychiatrische patiënten verstoord zijn.

Tijdens de behandeling van patiënten met een bipolaire stoornis viel op dat deze mensen verhoudingsgewijs meer auto-immuunziekten hebben dan de doorsnee bevolking. Hieruit voortvloeiend onderzoek heeft aanwijzingen gevonden dat de witte bloedcellen, die het grootste deel van het immuunsysteem vormen, bij patiënten met een bipolaire stoornis op sommige vlakken anders actief zijn dan bij gezonde mensen. Bovendien bleek de concentratie van verschillende immuuntransmitterstoffen, cytokines, te verschillen. Ook bleken bij deze mensen de monocyten, een groep witte bloedcellen, een verhoogde ontstekinggerelateerde genexpressie te hebben. Onderzoeken met geavanceerde diffusietensor beeldvorming (*diffusion tensor imaging*, DTI) hebben uitgewezen dat de microstructuur van verbindingsbanen tussen verschillende hersengebieden bij patiënten met een bipolaire stoornis verstoord is. DTI is een MRI-techniek (magnetische resonantie beeldvorming) waarbij in bepaalde

gebieden naar de voorkeursrichting van waterbeweging wordt gekeken (diffusiviteit). Hiermee kan worden onderzocht of de microstructuur van de witte stof van het brein, die de verbindingsbanen bevat, intact is. DTI levert verschillende parameters, waaronder een schatting van de waterbeweging dóór de vezelbaan (axiale diffusiviteit, AD), haaks op de vezelbaan (radiale diffusiviteit, RD) en de gemiddelde diffusiviteit (MD). Een andere veelgebruikte maat is fractionele anisotropie (FA), die de relatie tussen axiale en radiale diffusiviteit weergeeft en aangeeft hoe sterk de waterbeweging in een richting is. De meeste onderzoeken die tot dusver uitgevoerd zijn, tonen verstoringen in de prefrontaalkwab, de hersenbalk en verschillende associatievezels. Waar deze verstoringen zich precies voordoen in het algehele pathofysiologische proces is nog onduidelijk, maar ze hebben bij de bipolaire stoornis mogelijk te maken met het immuunsysteem, ongeveer net zoals bij de ziekte multiple sclerose (MS). Uit onderzoek van de zenuwcellen van overleden patiënten met een bipolaire stoornis, is gebleken dat bij hen de mitochondriën, de energiecentrales van de cellen, kleiner zijn en dichter rond de celkern liggen dan bij gezonde personen. Daarnaast werd duidelijk dat sommige hersengebieden van patiënten een bepaald enzym minder aanmaken, dat een rol speelt in de energiehuishouding (creatinekinase). Mogelijk komt dit door overactiviteit in die gebieden, maar ook zou verstoring in de celenergiehouding de problemen kunnen veroorzaken.

Hoewel meerdere pathofysiologische modellen de oorzaak van de bipolaire stoornis proberen te verklaren, bestaat er nog steeds geen omvattend model waarin alle verschillende afwijkingen samenkomen die ontdekt zijn. De cellen van het immuunsysteem staan waarschijnlijk centraal in een dergelijk omvattend model, omdat ze naast een voor het lichaam onmisbare bescherming tegen ziektekiemen ook in het brein voorkomen (de zogenaamde microglia) en daar houden ze het interne milieu van het brein in evenwicht (homeostase).

Dit proefschrift wil de rol onderzoeken van het immuunsysteem in de pathofysiologie van de bipolaire stoornis, via verschillende benaderingen. Het immuunsysteem bestaat uit twee delen: het neuroimmuunsysteem in het brein en het perifere immuunsysteem. In tegenstelling tot de immuuncellen van het perifere immuunsysteem bestaan die van het neuroimmuunsysteem voornamelijk uit gliacellen, in het bijzonder microglia. Het neuroimmuunsysteem beschermt het zenuwstelsel en regelt de structuren en processen die de interactie tussen het immuunsysteem en het centrale zenuwstelsel verzorgen.

# Het perifere immuunsysteem

Het eerste deel van dit proefschrift hebben we de functie van het perifere immuunsysteem onderzocht.

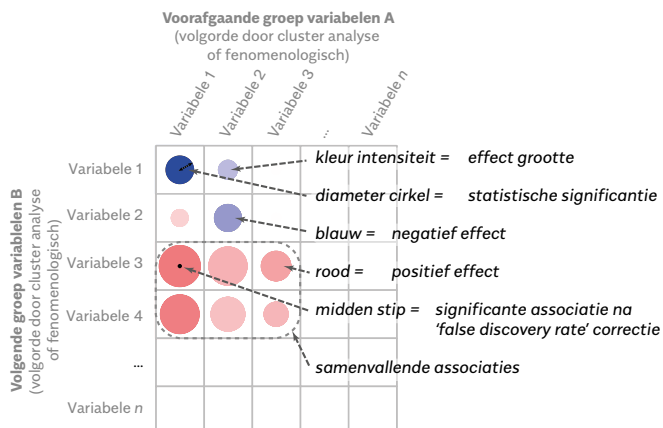
In hoofdstuk 2 bekeken we of er een verband is tussen een uitgebreide lijst van klinische kenmerken en ontstekinggerelateerde genexpressie in monocytën, die gemeten is door middel van kwantitatieve polymerasekettingreactie (*quantitative polymerase chain reaction*, qPCR). De hypothese hierbij, die gebaseerd was op eerder onderzoek, was dat er een verband zou zijn tussen het voorkomen van psychotische symptomen (ooit in het leven) en ontstekinggerelateerde genexpressie in deze cellen. Hoewel we dit verband niet hebben aangetoond, hebben we een nieuwe onderzoeksmethode ontwikkeld: de *feature-expression heat map*-methode. Deze leverde wel aanwijzingen dat er een relatie is tussen manische symptomen en ontstekinggerelateerde genexpressie. Daarnaast is er een verschil in immuunactivatie te zien, die te maken zou kunnen hebben met de beginleeftijd van de patiënt. Bovendien is ondersteunend bewijs gevonden dat sommige geneesmiddelen, die een effect hebben op de stemming, het immuunsysteem remmen; dit hadden andere onderzoekers ook al gerapporteerd.

De nieuwe, door ons ontwikkelde, *feature-expression heat map*-methode, die in detail aan de orde komt in hoofdstuk 3, laat bij complexe verbanden in één grafische weergave van verschillende verbanden het effect zien en tegelijkertijd in welke mate het verband statistisch betekenisvol (significant) is. Deze zogenoemde heatmaps tonen verbanden tussen twee groepen kenmerken, waarbij de groep met voorafgaande (onafhankelijke) kenmerken in kolommen wordt weergegeven en de groep met erop volgende (afhankelijke) kenmerken in rijen. Beide groepen worden in een volgorde geplaatst waarbij kenmerken die vergelijkbaar zijn naast elkaar staan. Dit kan bijvoorbeeld op basis van hun eigenschappen (fenomenologie) of een clusteranalyse, die meer datagestueerd te werk gaat. Deze rangschikking maakt het mogelijk om associatieclusters te herkennen, volgens het *effect-ordered data display*-principe. In de *feature-expression heat map* worden de verbanden tussen onafhankelijke en afhankelijke kenmerken aangegeven met cirkels, waarbij de intensiteit en de kleur van de cirkel (rood is positief, blauw is negatief) de effectgrootte weergeeft en de diameter de mate waarin het statistisch betekenisvol is (zie figuur 2). Deze combinatie maakt het mogelijk om associatieverbanden in complexe systemen, zoals pathofysiologische modellen, in een oogopslag te zien.

Vervolgens voerden we binnen het Europese MOODINFLAME-project een vervolganalyse uit onder de groep met patiënten met een bipolaire stoornis die deelnamen aan deze studie. Hierbij was het doel om te onderzoeken of de ontstekinggerelateerde genexpressie in monocytën te maken heeft met de stemmingstoestand van mensen of eerder een kenmerkend iets van de ziekte op zich is. Hoofdstuk 4 bevat hiervan de resultaten: een verhoogde ontstekinggerelateerde genexpressie komt

**FIGUUR 2**

**Overzicht van een feature-expression heat map**



bij patiënten met een bipolaire stoornis meer voor wanneer zij zich in een zogeheten stemmingsepisode (met name somberheid) bevinden. Dit kwam naar voren in vergelijking met zowel gezonde mensen als patiënten met een neutrale stemming (de zogeheten euthyme periode). Daarnaast was bij patiënten tijdens een episode de ontstekinggerelateerde genexpressie hoger, vergeleken bij dezelfde patiënten wanneer zij zich in een euthyme periode bevonden.

Daarna behandelden we in hoofdstuk 5 een retrospectief medisch-dossieronderzoek naar de vraag of *C-reactive protein* (CRP), een algemene biomarker voor ontsteking, een ongunstige prognose aangeeft; een biomarker is een stof die wordt gebruikt om een bepaalde biologische toestand te markeren. In dit onderzoek (in een poliklinische setting) veronderstelden we dat patiënten met een hogere CRP-meting en die euthym waren, na een kortere tijd een terugval kregen en dat patiënten die in een stemmingsepisode zaten, een langere tijd nodig zouden hebben om te herstellen. Echter, in tegenstelling tot wat eerdere studies beweerden, was hiertussen in onze praktijkstudie geen verband te zien: er was in de longitudinale analyse geen verband zichtbaar tussen de CRP en de prognose in de verschillende groepen. Daarnaast bleek er geen verschil te zijn in de beginmeting tussen de verschillende groepen. Al met al lijkt de CRP als eenvoudige biomarker in de praktijk niet zo geschikt om het beloop van de stoornis te voorspellen, zoals eerder wel gesuggereerd was.



# Neuroimmuunsysteem

In het tweede deel van dit proefschrift hebben we het neuroimmuunsysteem onderzocht aan de hand van de volgende beeldvormingsmethoden: positron emissietomografie (PET), magnetische resonantiebeeldvorming (MRI), magnetische resonantiespectroscopie (MRS) en diffusietensorbeeldvorming (DTI). Hierbij ging speciale aandacht uit naar de microglia, de immuuncellen van het brein.

Als eerste beschreven we deze technieken met een overzicht van de beschikbare literatuur over eerdere studies met PET en *single photon emission computed tomography* (SPECT) bij patiënten met een bipolaire stoornis (hoofdstuk 6).

PET is een beeldvormende techniek waarbij de patiënt een radioactief isotoop (een radionuclide, een radioactief deeltje) krijgt toegediend. Gebonden aan een specifieke stof, een tracer, verzamelen deze radionuclides zich op bepaalde plaatsen in het lichaam, bijvoorbeeld met FDG (fludeoxyglucose) op een plek waar het lichaam relatief veel energie verbruikt, zoals in een tumor. Wanneer de radionuclides gebonden zijn aan een andere tracer, bijvoorbeeld met een onderzoeksstof genaamd PK11195 verzamelen ze zich op een plek waar het immuunsysteem actief is, zoals bij een ontsteking. De radionuclides zijn in hun atoomkernen instabiel en bij het uiteenvallen produceren zij een positron en een neutrino. Positronen zijn de antideeltjes (tegenovergestelde deeltjes) van elektronen: ze hebben dezelfde massa, maar een positieve lading. Een gevormd positron zal na een kort pad botsen met een electron en bij deze annihilatie (vernietiging) een paar gammafotonen produceren, die worden gemeten als de patiënt zich in een ringdetector bevindt. Zo kan vastgelegd worden waar elke annihilatie heeft plaatsgevonden en wordt duidelijk hoe de radionuclides in het lichaam verdeeld zijn.

Bij SPECT-onderzoek komen direct gammastralen vrij, in plaats van protonen. De eerste PET/SPECT-studies richtten zich met name op het metabolisme en de bloeddoorstroming van verschillende hersengebieden. Zij vonden overwegend een overactiviteit in het limbisch systeem, die samenhangt met een verminderde activiteit in de prefrontaalkwab: de eerdergenoemde corticolimbische theorie. Echter, in zijn beknopte vorm is dit model niet volledig genoeg om alle specifieke symptomen te verklaren die zich voordoen bij stemmingwisselingen en het denkvermogen van patiënten. Daarnaast toonde moleculaire beeldvorming aan hoe relevant veranderingen van de serotoninetransporter in delen van het limbisch systeem zijn, net als veranderingen in de dopaminerge en cholinerge neurotransmissie (monoamine theorie).

Opmerkelijk genoeg gebruiken de meeste moleculaire beeldvormingsstudies veel op zichzelf staande onderzoeksopzetten; hiermee ontstaat weliswaar meer inzicht in verschillende pathofysiologische mechanismen, maar wordt het lastiger om de uitkomsten onderling te vergelijken.

Vervolgens onderzochten we microglia-activatie in de hippocampi bij de bipolaire stoornis in een neuroinflammatie PET-studie (hoofdstuk 7). De hippocampi (linker en rechter hippocampus) zijn gebieden in het brein die een onderdeel zijn van het limbisch systeem. We maakten daarbij gebruik van radioactief gelabeld [ $^{11}\text{C}$ ]-(*R*)-PK11195, een tracer om geactiveerde microglia weer te geven. Vergeleken met gezonde personen was bij patiënten met een bipolaire stoornis een statistisch verhoogde [ $^{11}\text{C}$ ]-(*R*)-PK11195 bindingspotentiaal in de rechter hippocampus zichtbaar en een soortgelijke, maar statistisch niet betekenisvolle, verhoging in de linker hippocampus. Deze bevinding wijst op een verhoogde activiteit van het immuunsysteem (neuroinflammatie) op deze locatie in het brein van deze patiënten.

Daarna hebben we de hippocampi verder onderzocht, waarbij het volume, de concentratie van verschillende biochemische stoffen (metabolieten) en opnieuw microglia-activatie aan de orde kwamen. Met behulp van specifieke software (Freesurfer) kon met klassieke MRI-scans het volume bepaald worden van beide hippocampi (links en rechts). Deze zogeheten volumetrische analyses toonden geen verschil in volumes tussen de hippocampi van beide groepen proefpersonen, na correctie voor individuele variaties in de totale breingrootte. Met behulp van *magnetic resonance spectroscopy* (MRS), een MRI-techniek, werd de concentratie van specifieke metabolieten in een vooraf bepaald deel van de hippocampus onderzocht. Hierbij zijn met name de concentraties gemeten van de volgende stoffen: *N*-acetylaspartaat en *N*-acetyl-aspartyl-glutamaat (NAA+NAAG, een marker die aangeeft of zenuwcellen intact zijn), creatine en creatinefosfaat (Cr+PCr, een marker voor de celenergiehuishouding) en cholinefosfaat (PCh) en glycerofosfocholine (PCh+GPC, een marker voor de afbraak van celmembranen). Deze analyses toonden aan dat de linker hippocampus van patiënten een lagere NAA+NAAG-concentratie bevatte dan die van gezonde mensen.

De daaropvolgende verkennende analyses zijn uitgevoerd volgens een *a priori* (van tevoren) vastgesteld analysemodel en toonden een positief verband tussen microglia-activatie en de NAA+NAAG-concentratie in de linker hippocampus. Dit gaf voor het eerst aanwijzingen uit een onderzoek bij levende patiënten met een bipolaire stoornis dat er een relatie bestaat tussen microglia-activatie en het intact zijn van de zenuwcellen. Daarnaast was een positief verband zichtbaar tussen alcoholgebruik en de NAA+NAAG-concentratie en tussen microglia-activatie en de mate van depressiviteit. Er was een negatief verband tussen de Cr+PCr-concentratie en arbeidsongeschiktheid bij patiënten. In beide hippocampi was ook een positief verband te zien tussen ziekte duur en het hippocampusvolume.

In de laatste studie onderzochten we de microstructuur van de witte stof van het brein; dit is het deel van het centraal zenuwstelsel dat axonen bevat, die de informatieoverdracht in de hersenen verzorgen. Deze structuur is onderzocht door middel van DTI. In deze studie is gekeken naar de verschillen hierin tussen patiënten

met een bipolaire stoornis en gezonde mensen en naar verschillen die te wijten zijn aan lithiumgebruik. Er bleek geen verschil te bestaan in FA, MD, RD en AD bij patiënten met een bipolaire stoornis en gezonde mensen, terwijl in andere studies wel afwijkingen zijn gevonden; dit kan mogelijk verklaard worden doordat de patiënten op het moment van onderzoek geen of weinig stemmingsklachten hadden. Bovendien zijn er wel wijdverspreide clusters gevonden die een verband toonden met (beperkte) depressieve symptomen: negatieve met FA en positieve met RD en MD. Verdere analyses lieten onder meer zien dat in bepaalde hersengebieden, namelijk de hersenbalk en de linker *corona radiata*, van patiënten die lithium gebruikten een hogere FA en een lagere RD bevatten, vergeleken met patiënten die geen lithium gebruikten. Deze verschillen zouden verklaard kunnen worden doordat lithium mogelijk een herstellend effect heeft op de microstructurele afwijkingen van de verbindingsbanen bij mensen met een bipolaire stoornis.

## Discussie

Psychiatrische stoornissen hebben niet dezelfde biologische basis als *medische* diagnoses. Sinds de jaren zestig van de vorige eeuw hebben biologisch-psychiatrische onderzoekers voortdurend geprobeerd om de diagnostische systemen waarmee zij psychiatrische stoornissen vast konden stellen, een robuuste biologische basis te geven. Al deze inspanningen hebben echter nog niet waargemaakt wat ze leken te beloven: er zijn nog steeds geen biomarkers voor diagnostiek en ook zijn er nog niet of nauwelijks nieuwe geneesmiddelen ontwikkeld op basis van de pathofysiologische modellen, die hiervoor beschreven zijn.

### Biomarker of disfunctionele processen: faillissement van de biomarkeraanpak?

#### **Huidige biomarkerbenaderingen schieten tekort**

In 2009 is het Europese MOODINFLAME-project gestart met als voornaamste doel om diagnostische biomarkers voor stemmingstoornissen te ontwikkelen. Voorafgaand hadden Padmos et al. (2008) melding gemaakt van een veelbelovende 'handtekening' van een ontstekinggerelateerde genexpressie in monocytën, die uniek was bij patiënten met een bipolaire stoornis. De deelnemende proefpersonen aan deze studie vormden een gemengde groep met euthyme, depressieve en manische patiënten.

Tijdens nadere analyses om het bestaan van deze genexpressiehandtekening verder te bewijzen, ontdekten we het volgende: tussen *euthyme* MOODINFLAME-patiënten met een bipolaire stoornis en gezonde mensen vertoonde deze genexpressie geen opvallende verschillen. Bovendien bleek dat de genexpressie samenhang met stemmingsepisodes (hoofdstuk 4). Ander onderzoek liet zien dat CRP, een andere veelbelovende mogelijke biomarker die de aanwezigheid van psychiatrische aandoeningen vast kon stellen, ook niet geschikt was om het verdere beloop van de stoornis te voorspellen (hoofdstuk 5).

### **De complexiteit van het brein als verklaring**

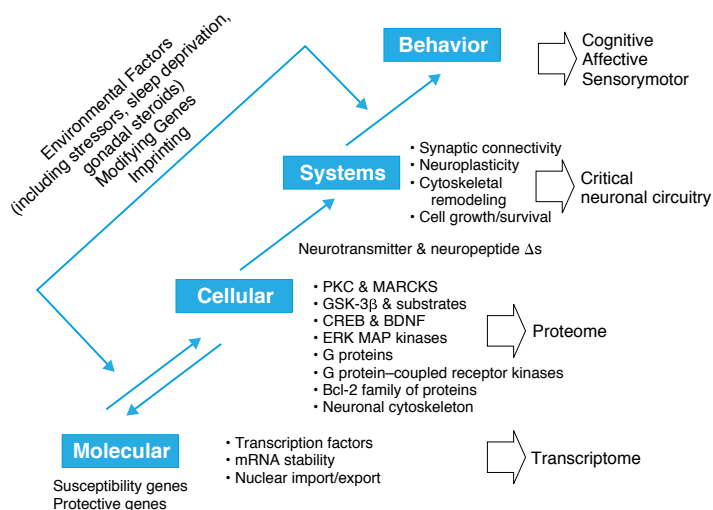
Er zijn verschillende mogelijke verklaringen denkbaar waarom er nog geen neurobiologische markers zijn voor stemmingsstoornissen: de complexiteit van het brein (zowel wat betreft fysiologie als pathofysiologie), moeilijkheden om hersenweefsel te verkrijgen voor onderzoek en technische/praktische beperkingen in het onderzoek. Het brein is bijvoorbeeld slechts beperkt toegankelijk voor stoffen vanuit de rest van het lichaam vanwege de bloed-hersenbarrière, waardoor tracers van de moleculaire beeldvorming (PET/SPECT) moeilijk doordringen. Vanwege de biologische aanleg van het brein zijn deze moeilijkheden waarschijnlijk onoplosbaar. Naast deze onderzoeks-moeilijkheden biedt de complexe structuur van het brein een verklaring waarom het in de psychiatrie tot nu toe zo lastig was om biomarkers te ontwikkelen.

### **Ruimtelijke complexiteit en de valkuil van de onjuiste dichotomie**

De processen die bij psychiatrische aandoeningen ontregeld zijn en onvoldoende functioneren, hebben betrekking en invloed op alle fysiologische niveaus van het centrale zenuwstelsel, niet enkel op een onderdeel ervan. Het centrale zenuwstelsel kent vijf fysiologische niveaus: het genetische niveau, het moleculaire niveau, het cellulaire niveau, de neuronale circuits en het fenomenologische niveau. Deze multilevelfysiologie kan ook wel beschouwd worden als de ruimtelijke complexiteit van het brein. Manji en Lenox (2000) gaven hierbij een voorbeeld: om de pathofysiologie van de bipolaire stoornis volledig te kunnen begrijpen, moet worden gekeken naar de neurobiologie van alle fysiologische niveaus (figuur 3). Een probleem bij veel van de eenvoudiger varianten van de hierboven beschreven pathofysiologische modellen is dat ze zich vaak beperken tot één fysiologisch niveau in plaats van dat ze een verklaring geven die geldig is op alle of meerdere fysiologische niveaus. Daarnaast worden de ziekteverschijnselen die mogelijke biomarkers zouden kunnen zijn, op elk fysiologisch niveau ook nog eens opgedeeld in 'wel' of 'niet aangedaan', zoals in het klassieke medische ziektemodel. Echter, omdat het brein zo complex is, zijn ziekteverschijnselen waarschijnlijk meer gradueel van aard en variëren bijvoorbeeld van gezond, licht afwijkend, matig afwijkend tot ernstig afwijkend (onjuiste tweedeling).

**FIGUUR 3**

### Fysiologische niveaus bij de bipolaire stoornis



Om de pathofysiologie van de bipolaire stoornis volledig te begrijpen, moet de neurobiologie bekeken worden op verschillende fysiologische niveaus (moleculair, cellulair, neuronale systemen en symptoomniveau). Bcl-2 = B-cell leukemia/lymphoma; BDNF = brain-derived neurotrophic factor; CREB = cAMP response element binding protein; ERK = extracellular receptor-coupled kinase; GSK-3 = glycogen synthase kinase-3; MAP kinase = mitogen-activated protein kinase; MARCKS = myristoylated alanine-rich C kinase substrate; PKC = protein kinase C). (Bron: Manji and Lenox, met toestemming om te herdrukken)

**Neuroinflammatie** betekent gewoonlijk dat het immuunsysteem in het brein geactiveerd is, wat verondersteld wordt voor te komen bij psychiatrische stoornissen in het algemeen en de bipolaire stoornis in het bijzonder. Ook dit begrip kan beschouwd worden als een vereenvoudiging van een complex systeem, waarin verschillende (stimulerende en remmende) onderdelen ontregeld zijn.

Alleen al vanwege de ruimtelijke fysiologische complexiteit, is het wellicht onmogelijk om diagnostische biomarkers voor psychiatrische stoornissen te vinden. Toch is het mogelijk zinvol om veranderingen te meten in biologische markers bij patiënten om het effect van een behandeling te voorspellen of te volgen. Op die wijze zouden biologische bepalingen niet zozeer het diagnostische proces vervangen, maar veeleer een aanvulling vormen om de meest geschikte behandeling te kiezen.

# Multidimensionale psychopathologie: Oversteken bij de Kraepeliniaanse tweedeling

## **De validiteit van huidige en eerdere benaderingen van psychopathologie**

Het probleem van de onjuiste tweedeling in de huidige pathofysiologische modellen geldt niet alleen voor de biologische observaties zoals hierboven beschreven. Net zoals in het medische ziektemodel worden psychiatrische stoornissen ook gescheiden benaderd in de huidige diagnostische systemen: mensen zijn ziek en worden dan 'patiënten' genoemd, ofwel ze zijn niet ziek, dus 'gezond'. Door patiënten te observeren, hebben klinici prototypische (karakteristieke) patronen herkend in de manier waarop ziekteverschijnselen zich voordoen, waarmee ze vervolgens prototypische diagnoses konden beschrijven. Deze zijn geordend in verschillende categorieën, die uiteindelijk de basis hebben gevormd voor diagnostische classificatiesystemen, zoals de Diagnostic Statistical Manual (DSM-III, DSM-IV en DSM-5) en de International Classification of Diseases (ICD-9 en ICD-10). Hoewel nieuwere versies van deze systemen wel betrouwbaarder zijn dan eerdere, blijft de onderlinge betrouwbaarheid tussen verschillende gebruikers van deze systemen nog steeds moeizaam. Daarnaast houden ze geen rekening met de mate en ernst van individuele ziekteverschijnselen en het beloop van de klachten.

## **De Kraepeliaanse tweedeling**

Emil Kraepelin (1856-1926) was de eerste die het onderscheid maakte tussen schizofrenie en de bipolaire stoornis, een onderscheid dat later bekend is geworden als de Kraepeliaanse tweedeling (of dichotomie). Deze tweedeling werd lang gehanteerd voor de behandeling van patiënten, omdat de psychiater ermee tot een heldere diagnose kon komen. Bovendien gaf dit onderscheid sturing aan de behandeling: er werden antipsychotica voorgeschreven bij schizofrenie en stemmingsstabilisatoren bij de bipolaire stoornis. Toch waren er problemen. In de eerste plaats bestaat er geen zeldzaamheidspunt tussen beide diagnoses, dat wil zeggen dat er ook veel patiënten zijn die symptomen van beide stoornissen hebben, waardoor er een extra diagnose kwam voor het overgangsgebied tussen schizofrenie en de bipolaire stoornis: de schizo-affectieve stoornis. Ten tweede hebben de antipsychotica de Kraepeliaanse tweedeling 'overgestoken': zij bleken ook effectief bij de bipolaire stoornis. Naast deze klinische barsten in de Kraepeliaanse tweedeling is er tegenwoordig ook wetenschappelijk bewijs dat de twee aandoeningen gezamenlijke pathofysiologische mechanismen hebben. Bijna alle pathofysiologische modellen bij de bipolaire stoornis kennen ook varianten bij schizofrenie en de depressieve stoornis. Grote genetische genomwijde associatiestudies hebben aangetoond dat er enkelvoudige nucleotide polymorfismen (SNP's) bestaan, die het risico op zowel schizofrenie als de bipolaire stoornis beïnvloeden. Drexhage et al. (2010) hebben bovendien laten zien dat de ontstekingsgerelateerde genexpressie in monocytten niet alleen bij mensen met een

bipolaire stoornis toegenomen is, maar ook bij mensen met schizofrenie. Het is echter te kort door de bocht om te veronderstellen dat de bipolaire stoornis en schizofrenie dezelfde aandoening zijn. Zo bleek uit het onderzoek van Drexhage et al. dat er wel enig onderscheid is in de genexpressie. Daarnaast vertoonden kinderen die later schizofrenie ontwikkelden al voordat hun stoornis zichtbaar was cognitieve en neuromotorische beperkingen, die niet (of in elk geval niet in dezelfde mate) voorkomen bij kinderen die later een bipolaire stoornis ontwikkelden. Ten slotte zijn ook herhaaldelijk neuroanatomische verschillen tussen de bipolaire stoornis en schizofrenie aangetoond; de volumina van de hippocami bijvoorbeeld zijn bij schizofrenie meestal verkleind, terwijl ze bij mensen met een bipolaire stoornis meestal niet te onderscheiden zijn van die van gezonde mensen.

### **Dimensionale diagnostiek in het onderzoeksveld en de klinische praktijk**

Meer dan tien jaar geleden kwamen onderzoekers met het voorstel om de psychiatrische diagnostiek dimensionaler te benaderen, in plaats van de huidige benadering die categoriaal is (opgedeeld 'in hokjes'). Dat wil zeggen dat in een dimensionaal model de psychiatrische symptomen op meerdere dimensies zoals manie, depressiviteit, psychose, enz., ingeschaald worden. Hierdoor kunnen psychiatrische symptomen beter gelinkt worden aan de onderliggende pathofysiologie. Om deze benadering kracht bij te zetten, organiseerde het nationale onderzoeksinstituut van de Verenigde Staten (NIMH) het Research Domain Criteria (RDoC)-project om psychische aandoeningen dimensionaal te classificeren. Inmiddels proberen onderzoekers in de genetica, de neurobiologie en de epidemiologie het gebruik van een dimensionale diagnostische benadering uit, onder meer om de validiteit (correctheid) van het diagnostische systeem te vergroten.

In de praktijk geven klinici vooralsnog de voorkeur aan de huidige categoriale benadering van DSM-5 en ICD-10, wat verklaarbaar is. De huidige categoriale benadering werkt met een internationaal uniform en breed gedragen classificatiesysteem en heeft ontegenzeggelijk geholpen bij de ontwikkeling van en de kennis over de meeste, zo niet alle huidige psychiatrische behandelmogelijkheden. Wanneer het diagnostische systeem zou moeten veranderen van de huidige categoriale naar een dimensionale benadering, zou dat een grote paradigmaverandering betekenen. De verbanden tussen symptomen en de onderliggende genetische, moleculaire en cellulaire niveaus en neuronale circuits moeten dan opnieuw worden onderzocht. Daarnaast moet ook opnieuw worden bekeken in hoeverre de dimensionale diagnose kan voorspellen wat het effect is van zowel nieuwe, toekomstige behandelingen als de huidige, bestaande behandelingen, om ze aan te laten sluiten op de dimensionale benadering.

Net als de onderzoekers dienen ook de professionals in de patiëntenzorg de ontwikkelingen in de dimensionale diagnostiek in het oog te houden en ervoor open te staan dat het diagnostische systeem op een graduele, geleidelijke manier dimensionaler

van aard wordt. Een herwaardering van het kwetsbaarheidsconcept (*vulnerability*) in de diagnostische systemen kan hierbij helpen. Met de bestaande systematiek worden in de psychiatrie onder meer patiënten met een psychotische en met manische kwetsbaarheid herkend. Aan de hand van het kwetsbaarheidsconcept worden patiënten met een manische kwetsbaarheid bijvoorbeeld als volgt herkend: het zijn mensen met eerstegraads familieleden die een bipolaire stoornis hebben, maar die nog geen klachten hebben en die eerder in hun leven manische symptomen (maar nog geen manische of hypomane episodes) hebben doorgemaakt. Zij hebben een verhoogd risico om manische of depressieve episodes te ontwikkelen. Het voornaamste doel van de preventieve behandeling van deze patiënten is om de effecten van deze kwetsbaarheid zoveel mogelijk te beperken, door hun weerbaarheid (*resilience*) zoveel mogelijk te vergroten, bijvoorbeeld in de vorm van psycho-educatie of training om beter met stress om te kunnen gaan. Het kwetsbaarheidsconcept omvat de ontwikkelingskenmerken van de stoornissen beter en maakt het door het begrip 'kwetsbaarheid' waarschijnlijk voor mensen ook gemakkelijker om te accepteren dat ze een psychiatrische aandoening kunnen krijgen (of al hebben).

## De bipolaire stoornis als een gliale ontwikkelingsstoornis met een laat-klinische presentatie

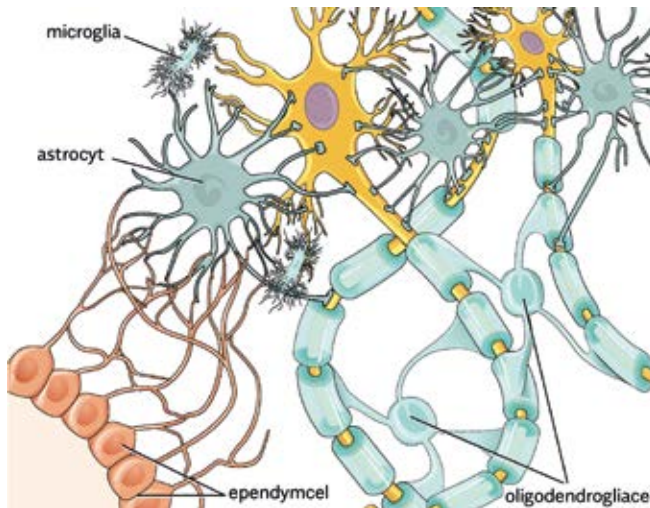
### **Neuroglia, de vergeten werkers van het brein**

Van oudsher is de biologische psychiatrie vooral gericht op het neuronale deel van het centraal zenuwstelsel, dus met name op breinactivatie en neurotransmissie tussen zenuwcellen (neuronen), waarbij de andere cellen, de neuroglia, over het hoofd worden gezien (figuur 4). Er werd lang gedacht dat gliale cellen enkel ondersteunende cellen waren die de neuronen op hun plaats hielden, hen verzorgden met voedingsstoffen en zuurstof en die ziektekiemen bestreden. Echter, rond de laatste eeuwwisseling is aangetoond dat gliale cellen van belang zijn voor de ontwikkeling van het brein en het functioneren van synapsen.

Gliale cellen bestaan voornamelijk uit zogeheten oligodendroglia, astrocyten en microglia. Oligodendroglia vormen myelineschedes rond neuronale axonen om deze te ondersteunen en de neuronale overdrachtssnelheid te verbeteren. Daarnaast bevorderen ze neuronale groei, doordat ze verschillende groeistimulerende stoffen (groeifactoren) afgeven. Astrocyten hebben uiteenlopende functies in het menselijk brein. Ze spelen een rol als energiebuffer, bij het reguleren van de bloedtoevoer, bij het stimuleren van de myelinisatie door oligodendroglia, bij het herstel van het zenuwstelsel, de versterking van de langetermijnpotentiëring van synapsen (functie bij geheugen) en bij de versterking of verzwakking van verschillende soorten signaaloverdracht. Microglia zijn de lokale macrofagen (opruimende witte



**FIGUUR 4**  
**Neuroglia**



Verschillende gliacellen in het brein: microglia, astrocyten en oligodendrogliaacellen.  
(Bron: aanpassing van originele tekening van OpenStax College op de Anatomy & Physiology, Connexions Website <https://cnx.org/contents/FPtK1z mh@8.25:fE13C8Ot@10/Preface> onder de Creative Commons Attribution 4.0 Generic licentie (CC BY 4.0))

bloedcellen) van het brein en het ruggenmerg en vormen de voornaamste immuunafweer van het centraal zenuwstelsel. Daarnaast zijn microglia ook van belang om het interne evenwicht (homeostase) te behouden. Uit diermodellen blijkt dat, net zoals bij perifere macrofagen, ook microglia geactiveerd kunnen worden op een ontstekingsreactiebevorderende wijze (M1-macrofagen), een ontstekingsreactieremmende wijze (M3-macrofagen) en een herstellende/weefselondersteunende wijze (M2b-macrofagen). Ook kunnen sommige microglia aanzetten tot apoptose (geprogrammeerde celdood), terwijl andere juist actief neurogenese (celvorming) stimuleren.

### **Gliale ontregeling en neuroplasticiteit bij neurodegeneratieve ziekten en psychiatrische stoornissen**

In de afgelopen jaren zijn de afzonderlijke onderdelen van het neuroglia-systeem uitgebreid onderzocht bij neurodegeneratieve aandoeningen, ontwikkelingsstoornissen en psychiatrische aandoeningen.

In dit proefschrift hebben we aangetoond dat bij patiënten met een bipolaire stoornis de microglia in de rechter hippocampus meer geactiveerd zijn dan bij gezonde controlepersonen (hoofdstuk 7). Daarnaast werd duidelijk dat er een positief verband is tussen microglia-activatie en het intact zijn van de neuronen; dit onderzoek onder proefpersonen sloot aan bij het microgliale functiedifferentiatieprincipe wat reeds bekend was uit proefdiermodellen (hoofdstuk 8).

Neuroplasticiteit is het vermogen van het brein om zich tijdens de volwassenheid toch aan te kunnen passen en is een bruikbaar begrip om gliale ontregeling bij psychiatrische aandoeningen beter te begrijpen. Het menselijk brein is uitzonderlijk plastisch, waardoor het aanpassingsvermogen tot stand komt dat voor de mens zo kenmerkend is. Recent onderzoek heeft laten zien dat evolutionaire aanpassingen en genetische variatie van astrocyten gekoppeld is aan de complexiteit van het menselijk brein, in vergelijking met andere (dier)soorten. Daarnaast bleken patiënten met een stemmingsstoornis een verminderde gliale celdichtheid te hebben in de *cortex cingularis anterior supragenualis*; onder andere gliale ontregeling zou daarom kunnen leiden tot een verminderde neuroplasticiteit bij mensen met een bipolaire stoornis. Het is in dit geval opmerkelijk dat lithium, valproïnezuur en antidepressiva indirect celoverleving stimuleren en mede daardoor op positieve wijze bijdragen aan de langetermijneffecten op de neuroplasticiteit van de hersenen.

### **Temporele complexiteit en de bipolaire stoornis als een ontwikkelingsstoornis**

Zoals hierboven uiteengezet werd, sturen gliacellen de neuronale ontwikkeling aan. Neuronale ontwikkeling is het proces waardoor in een groeiend jong lichaam tot een volwassen zenuwstelsel gekomen wordt, dat om kan gaan met complexe taken. Deze ontwikkeling kan beschouwd worden als de temporele complexiteit van het brein, die een andere vorm van breincomplexiteit is dan de eerder genoemde ruimtelijke complexiteit.

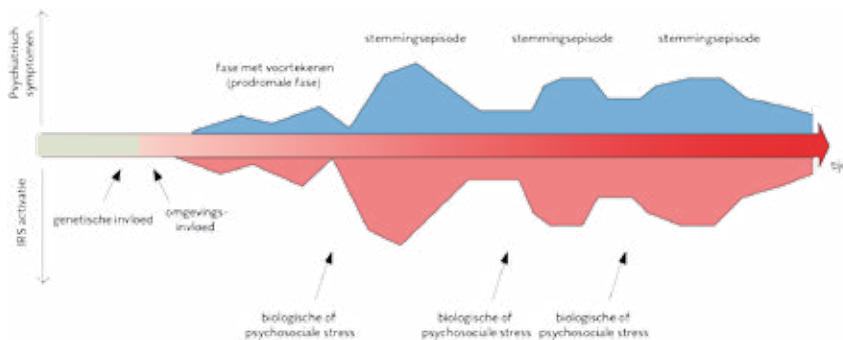
Over schizofrenie is bekend dat deze aandoening gepaard gaat met neuronale ontwikkelingsproblemen en lange tijd is gedacht - en als onderscheidend kenmerk gehanteerd - dat mensen met een bipolaire stoornis deze niet hebben. De laatste tijd is echter overtuigend wetenschappelijk bewijs geleverd dat er ook bij hen ontwikkelingsproblemen spelen. Zo is bij deze patiënten het totale breinvolume gemiddeld kleiner dan bij gezonde mensen, zowel bij volwassenen als bij adolescenten. Daarnaast zijn er aanwijzingen voor afwijkingen in de celmigratie in het brein van patiënten met een bipolaire stoornis. Het door ons gevonden mogelijk verband tussen een vroegere beginleeftijd en een toegenomen ontstekingsgerelateerde genexpressie (hoofdstuk 2) is in overeenstemming met andere onderzoeken die lieten zien dat patiënten met een vroegere beginleeftijd meer last hebben van ziekteverschijnselen, wat dit verder ondersteunt. Mesman et al. (2015) onderzocht kinderen van ouders met een bipolaire stoornis, die zelf een verhoogde kwetsbaarheid hebben

om dezelfde stoornis te ontwikkelen. Zij toonde aan dat de ontstekingsgerelateerde genexpressie in monocyten en de PTX3- en CCL2-concentraties in het bloed van deze kinderen dynamisch verlopen in de periode van adolescentie naar volwassenheid.

Uit deze bevindingen kan verondersteld worden dat een ontregelde neuronale organisatie, die voortkomt uit gliale ontregeling, kan veroorzaken dat mensen kwetsbaar zijn voor de bipolaire stoornis en dat deze voorafgaat aan het ontstaan ervan. Bij de bipolaire stoornis slaagt het brein er waarschijnlijk in om deze ontregeling tijdelijk te overwinnen, door compensatiemechanismen die de weerbaarheid in stand houden. Later, wanneer een patiënt volwassen wordt, blijken deze compensatiemechanismen echter steeds meer tekort te schieten, waardoor manische en depressieve – en mogelijk ook psychotische – episodes ontstaan (figuur 5).

**FIGUUR 5**

**Psychiatrisch en biologisch beloop bij de bipolaire stoornis**



Schematische weergave van de activatie van het inflammatoir response systeem (IRS) en de ontwikkeling van psychiatrische symptomen tijdens het beloop van de bipolaire stoornis.

# Slotopmerkingen

Door de onderzoekstechnieken die de afgelopen decenia beschikbaar zijn gekomen en door de resultaten en inzichten die ze al hebben opgeleverd, is het momenteel een zeer interessante tijd om psychopathofysiologisch onderzoek te verrichten en onze gezamenlijke kennis voort te stuwen met het uiteindelijke doel om de pathofysiologie en daarmee het ontstaan van de bipolaire stoornis beter te begrijpen en beter te weten hoe de bipolaire stoornis te behandelen. Dit met als uiteindelijk doel het om leven van patiënten met deze stoornis te verbeteren.

De afgelopen jaren heeft wetenschappelijk bewijs duidelijk gemaakt dat de bipolaire stoornis bekeken moet worden vanuit een neuronaalontwikkelings- en transdimensionaal perspectief, om daarmee het ontstaan, de behandeling en het beloop ervan beter te begrijpen. Begrip van de ruimtelijke en temporele complexiteit van het brein en de gevolgen hiervan op het denken over de pathofysiologie van de bipolaire stoornis, is noodzakelijk om verdere vooruitgang te boeken in dit onderzoeksveld en daarmee het ontregelde brein te ontwarren.

